

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

Service de pharmacologie, centre hospitalier régional de Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37004 Tours cedex 09, France

Disponible sur internet le 08 février 2007

Cette rubrique est une sélection des informations récentes du domaine thérapeutique qui nous ont semblé particulièrement utiles pour les lecteurs. Elle comprend 4 parties :

- « Essais thérapeutiques » où sont analysées les données de la littérature évaluant l'efficacité des médicaments ;
- « Pharmacovigilance » où sont rapportées des études et les informations de l'Afssaps sur la tolérance des médicaments ;
- « Commission de transparence » où sont résumés les avis de la commission de transparence ;
- « Prescription des médicaments pendant la grossesse » qui vise à aider au choix d'un médicament chez la femme enceinte.

1. Essais thérapeutiques

1.1. L'administration de corticoïdes inhalés (CI) aux très jeunes enfants à risque ne modifie pas l'évolution naturelle de l'asthme

L'objectif était de montrer que les CI administrés le plus tôt possible à des enfants à risque d'asthme (un parent atopique et, soit 2 épisodes de sifflement durant plus de 24 heures soit 1 épisode durant plus de 1 mois), préviendraient la détérioration de la fonction ventilatoire et réduiraient l'incidence de l'asthme dans l'enfance. Les anciens prématurés, les bronchiolites et les maladies pulmonaires chroniques étaient exclus. L'essai randomisé après stratification sur le tabagisme passif, la présence d'un animal de compagnie, l'âge à la première crise et l'existence d'asthme maternel, comparait en double insu la fluticasone (Flixonase[®], Flixotide[®], Flixovate[®], Sérétide[®]) 100 µg 2 fois/jour au placebo. Des bêta-2 agonistes pouvaient être adminis-

trés à la demande. En cas de persistance de symptôme d'asthme, de la fluticasone était ajoutée en ouvert (100 µg 2 fois/jour diminuée tous les 2 mois jusqu'à la dose minimale nécessaire). Les enfants étaient revus à l'âge de 5 ans avec une étude de la fonction ventilatoire. Sur les 333 enfants éligibles, 206 ont été randomisés à un âge médian de 1,2 an et 173 ont été évalués à 5 ans. Il n'y a pas eu de différence entre fluticasone et placebo pour la prévalence de l'asthme, les épisodes de sifflement dans les 12 mois précédents, la consommation d'antiasthmiques et la fonction pulmonaire. Autant d'enfants (40 %) dans les 2 groupes ont reçu de la fluticasone en ouvert dont la durée et le délai d'institution n'étaient pas différents entre les groupes. L'ajustement sur la prise de fluticasone en ouvert ne modifie pas les résultats. Dans le groupe fluticasone, outre 4 candidoses orales (vs 1 avec le placebo), il existait un ralentissement transitoire de la croissance staturale après 6 et 12 mois de traitement se traduisant par une différence de taille à 5 ans de 1,4 cm par rapport au groupe placebo. Il est donc conseillé de ne pas se précipiter sur les CI dès les premiers signes de sifflement chez le nourrisson mais d'attendre des signes plus permanents. *Lancet 2006 ; 368 : 754–62.*

1.2. L'attentisme apparaît de plus en plus raisonnable dans la prise en charge de l'otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant sans facteur de risque

Une étude américaine confirme des études canadienne et anglaise et l'analyse de la Cochrane collaboration. Elle est particulièrement intéressante car elle porte sur des enfants vus aux urgences c'est-à-dire sans médecin traitant comme intermédiaire et a priori susceptibles d'avoir un moins bon pronostic. Les enfants âgés de 6 mois à 12 ans ayant une OMA vu aux urgences ont été randomisés en 2 groupes comparant une attitude attentiste, à une antibiothérapie. Tous les parents recevaient donc une ordonnance d'antibiotiques mais ceux du groupe attentiste s'engageaient à ne pas l'utiliser sauf si

Adresse e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr (E. Autret-Leca).

l'enfant ne s'améliorait pas ou s'aggravait dans les 2 jours suivant la consultation. Tous les enfants recevaient à la demande de l'ibuprofène et des gouttes auriculaires. L'évaluation était faite par téléphone par un médecin ignorant le traitement, entre j4 et j6, j11 et j14, puis entre j30 et j40 après l'inclusion. Sur les 283 patients randomisés, 38 % dans le groupe attentiste versus 87 % dans le groupe antibiotique ont utilisé l'antibiotique qui était le plus souvent de l'amoxicilline. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour la présence dans les premiers jours de fièvre, d'une otalgie ou de la nécessité d'une nouvelle consultation. Les parents du groupe attentiste qui ont donné les antibiotiques l'ont fait à cause de la fièvre (60 %), d'une otalgie (34 %) et de troubles du comportement (6 %). L'intérêt d'attendre 48 à 72 heures avant de démarrer une antibiothérapie est clair en termes de rationalisation des prescriptions et d'écologie microbienne. En revanche, l'éditorial qui accompagne cet article modère cet enthousiasme en rappelant l'augmentation des admissions pour mastoïdite aux États-Unis et dans les pays européens qui appliquent cette prise en charge. L'idéal serait de prescrire des antibiotiques aux enfants les plus à risque de développer une complication ce que l'on ne sait pas faire. Cet attentisme ne doit donc pas être appliqué aux enfants exclus de cette étude (suspicion d'infection bactérienne associée, symptomatologie bruyante, hospitalisation, < 6 mois, immunodéficient, déjà traité par antibiotiques). *JAMA* 2006 ; 296 : 1235–41 et 1290–1.

1.3. Faut-il prescrire des antibiotiques dans la rhinite purulente ?

La prescription d'antibiotiques demeure fréquente en cas de rhinite en particulier purulente, en dépit de l'absence de preuve solide de leur intérêt (une seule étude positive) et de recommandations françaises qui vont à leur rencontre. Une méta-analyse des essais randomisés double insu, comparant chez l'enfant un antibiotique au placebo, dans la rhinite purulente évoluant depuis moins de 10 jours, a permis d'identifier 7 études dont 4 contributives pour l'évaluation du bénéfice et 4 pour celle du risque. Les antibiotiques sont probablement un peu bénéfiques entre le j5 et j8 au prix d'un risque d'effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, rash) augmenté (RR 1,46 [1,1–1,94]). *BMJ* 2006 ; 333 : 279–81.

2. Pharmacovigilance

2.1. Littérature

2.1.1. L'acidose lactique liée à la metformine (glucophage®) est souvent évitable

Parmi les 9 cas d'acidose lactique secondaire à la metformine, dont 5 mortels, rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance, il existait au moins 1 facteur de risque : insuffisance rénale (4), déshydratation (2), insuffisance cardiaque (1), alcoolisation massive (1), cardiomyopathie ischémique (1). En effet, ces situations contre-indiquent la metformine ou doivent conduire à l'arrêter, car elles diminuent son élimination

rénale ou favorisent l'acidose lactique par le biais de l'hypoxie tissulaire. Chez certains patients, un autre facteur de risque d'acidose lactique était présent : l'association récente d'un AINS (3) ou d'un antihypertenseur (1), l'exposition à un produit de contraste iodé (1) ou une intervention chirurgicale (1). Par ailleurs, les signes annonciateurs d'une acidose lactique (vomissements, douleurs abdominales) devant conduire à arrêter la metformine, présents chez 3 patients, 1 jour à 1 semaine avant le diagnostic, n'avaient pas été mis sur le compte de l'hypoglycémiant. *Prescrire* 2006 ; 26 : 667 (CRPV Bordeaux, 27^{es} journées françaises de pharmacovigilance).

2.1.2. L'association de 2 antithrombotiques doit être réservée aux situations où son bénéfice est clairement démontré car elle augmente le risque d'hémorragie digestive grave

Une étude cas-témoins réalisée à partir de données danoises de l'assurance maladie a comparé les patients hospitalisés pour hémorragie digestive attribuée à un ulcère gastrique ou à une gastrite compliqués à 40 témoins par cas, appariés sur le sexe et l'âge. Parmi les 1443 patients ayant eu une hémorragie digestive, 380 (26 %) avaient été exposés à au moins 1 antithrombotique : aspirine, clopidogrel (Plavix®), dipyridamol (Persantine®) et/ou antivitaminé K. Le clopidogrel seul n'était pas associé à un risque accru d'hémorragie digestive (OR 1,1 [0,6–2,1]), alors que les antivitaminés K (1,8 [1,3–2,4]), l'aspirine à faible dose (1,8 [1,5–2,1]) et le dipyridamol (1,9 [1,3–2,8]) étaient associés à un risque accru. Surtout, l'association de plusieurs antithrombotiques a entraîné plus qu'une simple addition de risques. En effet, le risque d'hémorragie digestive était de 2,3 [1,7–3,3] pour l'association aspirine + dipyridamol, 5,3 [2,9–9,5] pour antivitaminé K + aspirine et 7,4 [3,5–15] pour clopidogrel + aspirine. *BMJ* 2006 ; 333 : 726–8.

2.1.3. La spironolactone (Aldactone®) aurait-elle une toxicité digestive ?

Des observations isolées d'ulcération digestive étant rapportées avec la spironolactone, une équipe a souhaité confirmer ou infirmer ce risque par une étude cas-témoins. Parmi 306 645 adultes inclus dans une base de données néerlandaise, suivis entre 1996 et 2003, 523 patients ayant développé des manifestations digestives (314 hémorragies digestives hautes et 209 ulcères confirmés par endoscopie) ont été comparés à 10 témoins par cas, appariés sur le sexe et l'âge. Après ajustement sur leurs antécédents cardiovasculaires et digestifs et sur leur consommation de médicaments, en particulier les prothrombotiques (AINS, corticoïdes, antiagrégant plaquettaire, anticoagulant), la spironolactone était associée à une augmentation dose dépendante du risque d'ulcère gastroduodénal et d'hémorragie digestive (OR 2,7 [1,2–6]). En revanche, les diurétiques de l'anse et l'amiloride n'étaient pas associés à une augmentation de ce risque. Cependant, le risque absolu demeure faible, car les auteurs estiment que sur 2000 hémorragies digestives survenues aux Pays-Bas, seule 1 % serait attribuable à la spironolactone. La prise conjointe d'AINS, de corticoïdes, d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant, majeure nettement ce risque (OR 7,3 [2,9–18,7]). Cet effet « inattendu », qui reste à confirmer, pourrait s'expliquer par l'effet inhibiteur de la spi-

ronolactone sur la formation de tissu fibreux, donc sur la cicatrisation. La spironolactone n'induirait donc pas directement des ulcérations, mais empêcherait la cicatrisation de lésions induites par un médicament ulcérogène qui lui est associé (AINS, corticoïdes). *BMJ* 2006 ; 333 : 330–3.

2.2. Informations de l'Afssaps

2.2.1. Mise en ligne des comptes-rendus de la Commission nationale de pharmacovigilance

Le compte-rendu de la réunion du 20 juin 2006 a été mis en ligne sur le site <http://afssaps.sante.fr> dossier « commissions et groupes de travail ». L'ordre du jour portait sur l'exposition in utero au *diéthylstilbestrol* et les complications neuropsychiatriques à la postadolescence ; les conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du *buflomédil* (Fonzylane[®]) ; le suivi national de la sécurité d'emploi de la *rosuvastatine* (Crestor[®]) et les complications rénales des *immunoglobulines humaines*.

2.2.2. Prudence lors de l'administration d'Uvestérol ADEC[®] et d'Uvesterol D[®] 1500 UI/ml

La survenue de malaise vagal grave chez 2 nouveau-nés au moment de l'administration d'Uvesterol ADEC[®], pour lesquels l'hypothèse d'une fausse route liée à une administration trop rapide semble la plus probable, conduit, dans l'attente d'un nouveau dispositif d'administration, à rappeler les modalités d'administration de ces 2 spécialités : nourrisson semi-assis, produit pur ou dilué, administration avant la tétée, administration lente pour laisser le temps de déglutir, utilisation d'une tétine sans biberon ou d'un biberon de faible volume. *Communiqué de presse Afssaps* 19 octobre 2006.

2.2.3. Utilisation possible des substituts nicotiniques pendant la grossesse

Aucun risque de malformation ou de toxicité fœtale ne semble être imputable à l'utilisation de substituts nicotiniques au cours de la grossesse (patch, gomme, cartouche pour inhalation buccale...). Leur utilisation est donc possible pendant la grossesse, en cas d'échec des autres méthodes. *Communiqué de presse Afssaps* 6 octobre 2006.

2.2.4. Règles de bon usage des AINS

Dans l'attente des résultats de l'évaluation de la tolérance cardiovasculaire des AINS, l'Afssaps rappelle, leurs règles de bon usage :

- avant de prescrire un AINS (y compris un coxib), il convient d'évaluer le risque digestif (antécédent d'ulcère ou d'hémorragie gastroduodénale, de saignement digestif ou de perforation sous AINS) et le risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, œdèmes) ;
- lors de la prescription respecter les indications et les contre-indications.
 - Les AINS (y compris les coxibs) sont *déconseillés* chez les patients ayant un risque d'insuffisance rénale fon-

tionnelle, en particulier les sujets âgés, les patients en hypovolémie ou traités par diurétiques, IEC ou ARA2 ;

- Le risque accru d'effet indésirable, notamment d'hémorragie et de perforation digestive, chez le sujet âgé doit être pris en compte ;
- Les AINS doivent être prescrits *avec prudence* chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale (RCH ou Crohn) ;
- L'association de 2 AINS, d'un AINS et d'aspirine (> 500 mg/j) ou d'un AINS et d'une corticothérapie (sauf en cas de certaines maladies de système en phase évolutive) est *déconseillée* ;
- Le risque accru d'hémorragie digestive en cas d'association d'un AINS (y compris un coxib) à un antiagrégant plaquettaire (y compris l'aspirine) ou à un antidépresseur IRS doit être pris en compte. *Communiqué de presse Afssaps* 26 septembre 2006.

2.2.5. Agranulocytoses et troubles neurologiques du Ferriprox[®] (déféprone)

Des agranulocytoses fatales secondaires à l'absence de suivi hématologique ou à un retard à l'arrêt du Ferriprox[®], conduisent à rappeler que la surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles est *obligatoire* chez les patients porteurs d'une thalassémie majeure traités par Ferriprox[®]. De même, des troubles neurologiques chez 2 enfants traités par de fortes posologies conduisent à rappeler que la posologie supérieure à 100 mg/j n'est pas recommandée. *Lettre aux prescripteurs* 1^{er} septembre 2006.

2.2.6. Aptivir[®] (tipranavir) coadministré avec le ritonavir : risque d'hémorragies intracrâniennes

En raison de 14 hémorragies intracrâniennes dont 8 mortelles observées au cours des essais cliniques, le tipranavir coadministré avec le ritonavir à faible dose, doit être utilisé avec précaution chez les patients infectés par le VIH-1 et à risque accru de saignement. *Lettre aux prescripteurs* 8 août 2006.

3. Commission de transparence

Les avis de la Commission de transparence apprécient le service médical rendu (SMR) et son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR définit le taux de remboursement, qui va de 65 % pour un SMR important à 0 % pour un SMR insuffisant. L'ASMR place le médicament dans chacune de ses indications en comparaison aux alternatives thérapeutiques. C'est donc l'élément le plus utile au prescripteur. L'ASMR est évaluée en 5 niveaux (de I amélioration « majeure » à V « aucune amélioration ») et peut concerner une amélioration de l'efficacité et/ou de la tolérance et/ou de la commodité d'emploi. L'avis de la Commission de transparence est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et « doit être remis en main propre lors de la visite médicale » (Article R5047-3 du code de Santé publique).

Entre le 7 mars 2006 et le 7 juillet 2006, les avis suivants ont été mis en ligne.

3.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun.

3.2. ASMR II : amélioration importante

3.2.1. Nouveaux médicaments

- *Myozyme*[®] (alpha alglucosidase) 50 mg, injectable. Forme recombinante de l'alphaglucohydrolase humaine. Enzymothérapie substitutive, indiquée dans la maladie de Pompe. L'ASMR est *importante* dans le cadre de la seule forme infantile de la maladie de Pompe. En revanche, son bénéfice n'est pas établi dans la forme tardive de la maladie.

3.2.2. Extensions d'indication

- *Triflucan*[®] (fluconazole) 2 mg/ml, perfusion ; 50 mg et 200 mg/5 ml, suspension buvable, 50, 100, 200 mg, gélule. Indiqué dans les candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé, les candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), les candidoses œsophagiennes et urinaires, les cryptococcoses neuroméningées.

3.3. ASMR III : amélioration modérée

3.3.1. Nouveaux médicaments

- *Naglazyme*[®] (galsulfase) 1 mg/ml, perfusion. Forme recombinante de la N-acétylgalactosamine 4-sulfatase humaine. Première spécialité (enzymothérapie substitutive) ayant obtenu l'indication dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type VI. Compte tenu de la gravité de la mucopolysaccharidose de type VI, de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse, l'ASMR est *modérée*.

3.4. ASMR IV : amélioration mineure

- Aucun.

3.5. ASMR variable selon l'indication

3.5.1. Nouveaux médicaments

- *Bactroban*[®] (mupirocine) 2 %, pommade nasale. Sortie de réserve hospitalière en 2004. ASMR *mineure* dans l'éradication du portage nasal de *Staphylococcus aureus* dans les staphylococcies cutanées récidivantes et conserve une place importante dans la stratégie thérapeutique de prévention des auto-infections à *S. aureus* chez les hémodialysés ;
- *Rafton*[®] (budésonide) 3 mg, gélule gastrorésistante. Indiqué dans :
 - le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant où l'ASMR est absente (supériorité par rapport au placebo et inférieure à la mésalazine ou aux cor-

ticoides conventionnels pour induire une rémission clinique mais supérieur en termes de tolérance) ;

- le traitement symptomatique de la diarrhée chronique liée à la colite collagène où l'ASMR est *mineure* dans la stratégie de prise en charge (taux de rechute important à l'arrêt du traitement).

3.5.2. Extensions d'indication

- *Keppra*[®] (lévétiracétam) 250, 500, 1000 mg, cp ; 100 mg/ml, solution buvable et 100 mg/ml, perfusion. Indiqué en association dans les crises partielles d'épilepsie avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant à partir de 4 ans. Par voie orale, l'ASMR est *modérée* chez l'enfant. En solution buvable, *absence* d'ASMR chez l'adulte. En perfusion ASMR *mineure*, compte tenu de l'absence de formulation injectable d'antiépileptiques de troisième génération.

3.6. Partage d'ASMR

3.6.1. Extensions d'indication

- *Granocyte*[®] (lénograstim) 13, 34 millions UI/1 ml, injectable. Sortie de réserve hospitalière. Indiqué dans :
 - la « mobilisation de cellules souches progénitrices chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe » où il partage le niveau d'ASMR *modérée* accordé à Neupogen[®] ;
 - la mobilisation des cellules souches périphériques chez les patients en vue d'une autogreffe ;
 - la réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.

Dans ces 2 dernières indications, les facteurs de croissance dont Granocyte[®] ont toujours une place importante et occupent une place identique dans la stratégie thérapeutique.

3.7. Amélioration non établie

3.7.1. Extensions d'indication

- *Botox*[®] (toxine botulinique de type A) 100 unités Allergan, injectable. Indiqué dans le traitement de la spasticité du membre supérieur et/ou inférieur.

3.8. ASMR V : absence d'amélioration

Ne sont pas cités les copies, les génériques, les nouvelles présentations et compléments de gamme.

3.8.1. Nouveaux médicaments

- *Sandoglobuline*[®] (immunoglobuline humaine normale) 120 mg/ml, i.v. dans le :
 - traitement de substitution des déficits immunitaires primaires, les myélomes ou leucémies lymphoïdes chroni-

ques avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récidivantes, les infections récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH ;

- traitement immunomodulateur ;
- syndrome de Guillain Barré ;
- maladie de Kawasaki ;
- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Absence d'ASMR par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

3.8.2. Extensions d'indication

- *Tamiflu*[®] (oseltamivir) 12 mg/ml, suspension buvable et 75 mg, gélule en prophylaxie de la grippe après exposition chez les enfants de 1 à 12 ans les plus à risque. *En revanche, le SMR est insuffisant pour justifier sa prise en charge dans le traitement curatif de la grippe quel que soit l'âge et*

en prophylaxie de la grippe après exposition chez les sujets de 13 à 64 ans sans comorbidité ;

- *Dysport*[®] (toxine botulinique de type A) 500 unités speywood, injectable. Extensions d'indication dans :
 - la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs ;
 - dans la déformation dynamique du pied équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

4. Prescription des médicaments pendant la grossesse

Cette rubrique vise à aider au choix d'un médicament, dans une classe thérapeutique, chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Nous publions un tableau pour chaque classe thérapeutique pour laquelle des informations validées sont produites par l'Afssaps. Ces données ne remplacent pas l'aide individualisée à la prescription et/ou l'analyse individualisée du risque de l'exposition fœtale aux médicaments.

4.1. Neuroleptiques et grossesse (Afssaps – mai 2006)

	Utilisation possible (données conséquentes et rassurantes)	Utilisation envisageable (données globalement rassurantes ou bénéfice thérapeutique important)	À éviter par prudence (peu de données mais absence d'élément inquiétant)	Déconseillé (suspicion d'effet nocif)	Contre-indiqué (effet nocif prouvé)
Phénothiazines	Chlorpromazine	Cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine pipotiazine, propériaciazine	Perphénazine		
Butyrophénones	Halopéridol		Dropéridol, penfluridol pipampérone		
Benzamides		Amisulpride, sulpiride, tiapride		Sultopride	
Diazépines et oxazépines		Clozapine, loxapine, olanzapine			
Thioxanthènes			Flupentixol, zuclopenthixol		
Autres			Carpipramine, pimozide, rispéridone		
Antiparkinsoniens anticholinergiques		Bipéridène, trihéxyphénidyle, tropatépine			

4.2. Risques pour le nouveau-né en cas d'exposition en fin de grossesse

- Phénothiazines, butyrophénones, benzamides, diazépines et oxazépines, thioxanthènes et autres : signes atropiniques (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale...), signes extrapyramidaux (hypertonie...) et sédation. Les signes atropiniques sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens ;
- de plus, troubles glycémiques avec les diazépines et oxazépines, signes atropiniques moins marqués avec les butyro-

phénones et isolés avec les antiparkinsoniens anticholinergiques.

Adresse de sites utiles

- CRPV Tours : <http://crpv.multimania.com>.
- Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>.
- Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.eudra.org/enhome.htm>.
- FDA : <http://www.fda.gov/>.